



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2020

Plastische Deckung von Extraktions-alveolen mit einem xenogenen Bindegewebstransplantat : Eine neuartige Methode bei der ARONJ-Risikoprophylaxe

Kuster, Irina ; Valdec, Silvio ; Rücker, Martin ; Bichsel, Dominique

Abstract: Antiresorptive drugs are increasingly used for the treatment of osteoporosis, various bone pathologies and malignant tumors. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) is a relevant complication, especially in nonhealing extraction sockets. Prescription of antibiotics in combination with a safely guaranteed closure of the extraction socket is considerably reducing the risk of ARONJ development. Full mucosal coverage usually requires the formation of a full thickness flap, which involves periosteal disclosure of the remodeled bone. In this new approach, primary wound closure is performed by covering the extraction socket with a xenogeneic collagen matrix. Ultimately, elevation of a periosteal flap and additional exposure of the surrounding alveolar bone is avoidable. The technique is exemplified on a patient case with a perennial anti resorptive medication history.

Other titles: Use of a xenogeneic collagen matrix on extraction sockets: a new approach in ARONJ prevention

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-201444>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Kuster, Irina; Valdec, Silvio; Rücker, Martin; Bichsel, Dominique (2020). Plastische Deckung von Extraktions-alveolen mit einem xenogenen Bindegewebstransplantat : Eine neuartige Methode bei der ARONJ-Risikoprophylaxe. *Swiss Dental Journal*, 130:139-145.

IRINA KUSTER
SILVIO VALDEC
MARTIN RÜCKER
DOMINIQUE BICHSEL

Klinik für Mund-, Kiefer- und
 Gesichtschirurgie, Poliklinik für
 Oralchirurgie, Universitätsspital
 Zürich, Universität Zürich,
 Schweiz

KORRESPONDENZ

Dr. med. dent. Irina Kuster
 Universität Zürich
 Klinik für Mund-, Kiefer- und
 Gesichtschirurgie, Poliklinik
 für Oralchirurgie
 Zentrum für Zahnmedizin
 Plattenstrasse 11
 CH-8032 Zürich
 Tel. +41 44 634 32 90
 E-Mail:
 irina.kuster@zzm.uzh.ch



Plastische Deckung von Extraktions- alveolen mit einem xenogenen Bindegewebstransplantat

Eine neuartige Methode bei der ARONJ-Risikoprävention

SCHLÜSSELWÖRTER

Xenogenes Bindegewebstransplantat, ARONJ, antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw, plastische Deckung, Kollagenmatrix, Zahnextraktion

Bild oben: Die Extraktionsalveole nach spannungsfreiem Einnähen des Mucograft® Seal (links) und bei der Nachkontrolle 3,5 Monate nach der Operation (rechts)

ZUSAMMENFASSUNG

Antiresorptive Medikamente finden zunehmend Verwendung in der Therapie von Osteoporose, diversen Knochenpathologien sowie malignen Tumorerkrankungen. Eine durch antiresorptive Medikamente induzierte Osteonekrose (ARONJ) stellt eine relevante Nebenwirkung dar. Dentale Traumata, darunter vor allem Zahnextraktionen, sind ein Risikofaktor für die Entwicklung einer ARONJ. Durch prophylaktische Massnahmen wie eine plastische Deckung unmittelbar nach der Zahnextraktion sowie eine perioperative Antibio-

tikagabe kann dieses Risiko drastisch reduziert werden. Die meisten Techniken des Extraktionsalveolenverschlusses beinhalten die Bildung eines Mukoperiostlappens, der eine Deperiostierung des bereits kompromittierten Knochens zur Folge hat. Die hier vorgestellte Methode der plastischen Deckung mit einer künstlichen Kollagenmatrix vermeidet die Deperiostierung des Alveolarknochens und soll an einem Fallbeispiel eines Risikopatienten illustriert werden.

Einleitung

Antiresorptive Medikamente werden regelmässig zur Therapie von malignen Tumorerkrankungen, Osteoporose und anderen Knochenpathologien wie Morbus Paget oder Osteogenesis imperfecta angewandt (HASEGAWA ET AL. 2019; BETH-TASDOGAN ET AL. 2017; RUGGIERO ET AL. 2014) und kommen in der Schweiz häufig zum Einsatz. Die Wirksamkeit und der Nutzen antiresorptiver Medikamente sind gesichert, eine längere Einnahme geht jedoch mit relevanten Nebenwirkungen einher. Nicht nur durch die Einnahme der mittlerweile weit bekannten Bisphosphonate mit basischen Heterozyklen (z.B. Aclasta®, Zometa®) und der Amino- oder Alkylbisphosphonate (z.B. Fosamax®), sondern auch bei der Verwendung von monoklonalen Antikörpern wie dem RANKL-Inhibitor Denosumab (Prolia®, XGEVA®) sowie dem Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) besteht ein erhebliches Risiko zur Entwicklung einer durch antiresorptive Medikamente induzierten Osteonekrose (anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw ARONJ). Dies vor allem nach dentalen Traumata wie Zahnextraktionen oder Prothesendruckstellen.

Durch die Einnahme von Bisphosphonaten oder monoklonalen Antikörpern kommt es zu einer verminderten Knochenresorption und einer erhöhten Knochenmineraldichte (BARON ET AL. 2010). Aufgrund der Einlagerung von Bisphosphonaten in die Knochenmatrix kann die Halbwertszeit bis zu 10 Jahre betragen (BARON ET AL. 2011; LIN 1996). Denosumab zeigt eine deutlich kürzere Halbwertszeit von etwa 26 Tagen infolge eines anderweitigen Wirkungsmechanismus (RUGGIERO ET AL. 2014; HANLEY ET AL. 2012).

Drei Faktoren scheinen auf die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers einen grossen Einfluss zu haben: die Grunderkrankung (Osteoporose oder Tumorerkrankung), die Darreichungsform (per oral oder intravenös) sowie die Dauer der Therapie (POXLEITNER ET AL. 2017). Patienten, die aufgrund von Osteoporose mit antiresorptiven Medikamenten therapiert werden, haben ein geringeres Risiko eine ARONJ zu entwickeln, als Tumorkranken. Weiter ist die intravenöse Verabreichung mit einer höheren Inzidenzrate verbunden als die perorale Gabe (YONEDA ET AL. 2017). Nach intravenöser Einnahme von Bisphosphonaten oder Denosumab bei Tumorkranken wird die Inzidenz für die Entwicklung einer ARONJ in der Literatur mit einer

Häufigkeit von 0,3% bis 15% beschrieben (BETH-TASDOGAN ET AL. 2017; KHAN ET AL. 2017). Grundsätzlich ist die Dosis bei Osteoporosepatienten niedriger als bei Patienten mit einer karzinogenen Grunderkrankung, was das Risiko für die Entwicklung einer ARONJ deutlich senkt (YONEDA ET AL. 2017). Die Inzidenz bei Osteoporose liegt zwischen 0,001% und 0,01% (YONEDA ET AL. 2017). Angiogenesehemmer zeigen das geringste Risiko für die Entwicklung einer ARONJ (ZHANG ET AL. 2016).

Bei Risikopatienten für Wundheilungsstörungen ist es wichtig, optimale Bedingungen für eine regelrechte Wundheilung zu schaffen. Einer der wichtigsten Faktoren für eine komplikationslose Wundheilung stellt die suffiziente Sauerstoffversorgung der Wunde dar, die durch eine ausreichende Blutversorgung sichergestellt werden kann. Besteht eine unzureichende Perfusion des Wundareals oder eine insuffiziente Angiogenese, so resultiert ein stark erhöhtes Risiko für eine Wundheilungsstörung (GUO ET AL. 2010).

Die klassische Therapie zur plastischen Deckung einer Extraktionsalveole stellt die Präparation eines Rehrmannlappens dar. Durch die Mobilisierung eines Mukoperiostlappens und die Periostschlitzung kommt es zum Unterbruch eines Anteils der Blutversorgung des Kieferknochens. Bei der nachfolgend vorgestellten Methode sind die Deperiostierung sowie die Periostschlitzung obsolet, was zu einer unbeeinträchtigten Blutversorgung im Bereich der Extraktionsalveole führt.

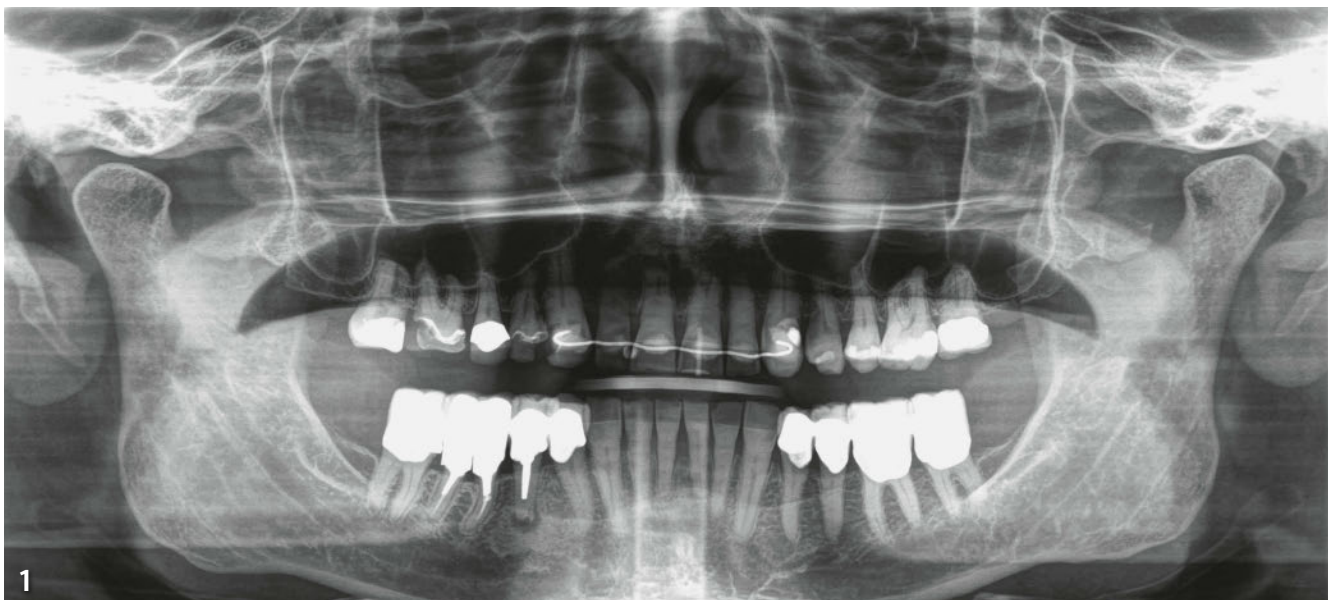
An einem Fallbeispiel soll die plastische Deckung von Extraktionsalveolen mit Verwendung einer künstlichen Kollagenmatrix (Mucograft® Seal von Geistlich, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Schweiz) vorgestellt werden.

Fallbeispiel

Ein 71-jähriger Patient wurde für die Entfernung des Zahnes 45 bei bekannter Prolia®-Einnahme seit 2,5 Jahren an die Poliklinik für Oralchirurgie überwiesen. Als Grunderkrankung wurde Osteoporose angegeben.

Therapie

Es erfolgte die atraumatische Extraktion des Zahnes 45 unter perioperativer Antibiose mittels Amoxicillin 750 mg (1-1-1). Die Papillen konnten vollständig erhalten werden, was eine Voraus-



setzung für die Anwendung von Mucograft® Seal ist (Abb. 4). Scharfe Knochenkanten wurden vorsichtig geglättet, die Alveole gründlich gereinigt. Das Mucograft® Seal wurde nach Deepithelialisierung des umliegenden Gewebes mit sechs Einzelknopfnähten (Supramid USP 6-0) in gleichmässigen Abständen spannungsfrei befestigt (Abb. 5, 6), die glatte Oberfläche

nach oben, die raue Seite zur Alveole gewandt. Damit die Konstitution des Mucograft® Seal bei Aufnahme von Feuchtigkeit stabil bleibt, wurde als Unterlage ein Kollagenkegel (Parasorb® HD Cone, Resorba, Nürnberg, Deutschland) in die Alveole eingebracht. Aufgrund der filigranen Struktur wurde der Patient angehalten, während des Wundheilungsprozesses mechanische

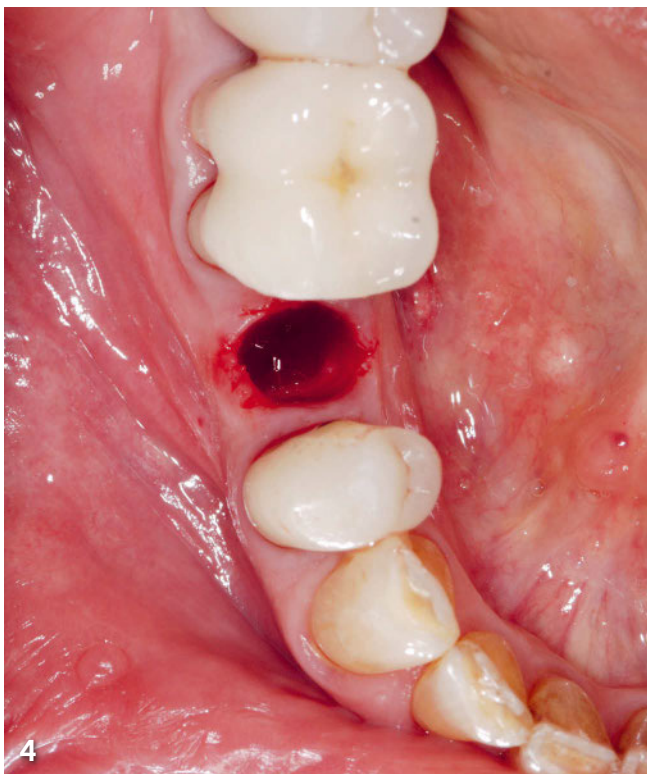
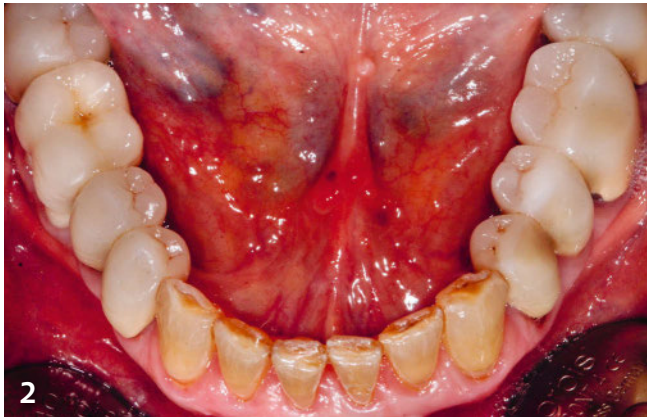


Abb. 1 Orthopantomografie von der Ausgangssituation

Abb. 2 Ausgangssituation, Ansicht von okklusal

Abb. 3 Ausgangssituation, Ansicht von vestibulär

Abb. 4 Zustand nach der Entfernung des Zahnes 45 mit intakter marginaler Gingiva um die Extraktionsalveole

Abb. 5 Zustand nach spannungsfreiem Einnähen des Mucograft® Seal mit sechs Einzelknopfnähten

Abb. 6 Ansicht von vestibulär



Abb. 7 Zustand drei Tage postoperativ mit reizfreiem Mucograft® Seal in situ

Abb. 8 Ansicht von vestibulär drei Tage postoperativ



Abb. 9 Reizlose Schleimhäute mit sichtbarer Schrumpfung des Mucograft® Seal mit darunterliegendem Granulationsgewebe zehn Tage postoperativ nach Entfernung der Nähte

Abb. 10 Zustand zehn Tage postoperativ nach Entfernung der Nähte

Reize zu unterlassen, um das Ablösen der Kollagenmatrix zu vermeiden.

Nach zehn Tagen konnten die Nähte bei reizlosen Wundverhältnissen entfernt werden (Abb. 9, 10). Es zeigte sich eine Schrumpfung des Mucograft® Seal mit darunterliegendem sichtbarem Granulationsgewebe. Knochen war weder sicht-, noch sondierbar. Die Antibiotikagabe konnte sistiert werden.

Weitere Kontrollen zeigten einen stadiengerechten Heilungsverlauf mit einer vollständig bedeckten Alveole und einer Kera-

tinisierung der Gingiva. Abb. 13 und 14 zeigen die abgeschlossene Wundheilung drei Monate postoperativ.

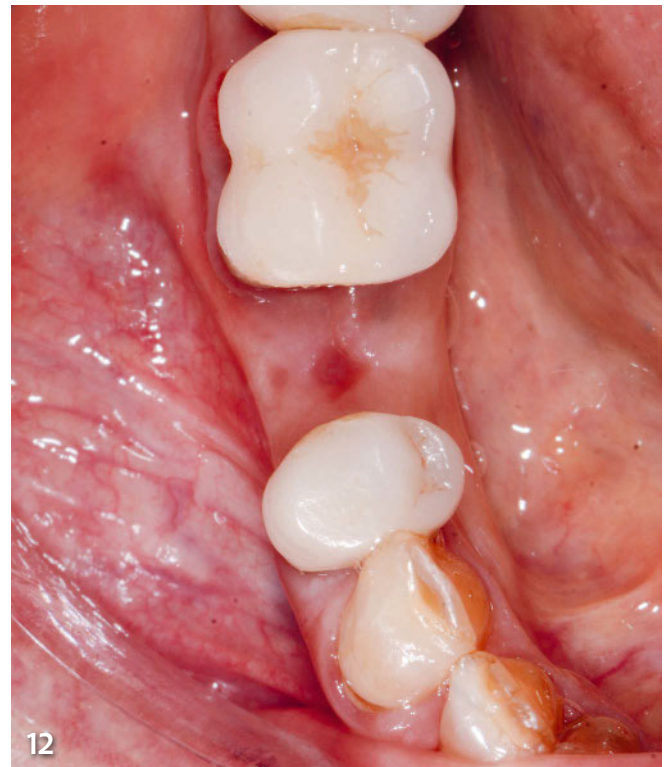
Diskussion

Die hier vorgestellte Methode für die plastische Deckung von Extraktionsalveolen scheint eine Therapiealternative mit einigen Vorteilen zu sein.

Einen der wichtigsten Faktoren für eine komplikationslose Wundheilung stellt die suffiziente Sauerstoffversorgung der



11



12



13



14

Abb. 11 Zustand drei Wochen postoperativ mit zunehmend sichtbarer Keratinisierung der Gingiva regio 45

Abb. 12 Zustand ein Monat postoperativ mit fast vollständiger Keratinisierung der Gingiva

Abb. 13 Nachkontrolle 3,5 Monate postoperativ mit vollständig ausgeheiltem sowie keratinisiertem Weichgewebe regio 45

Abb. 14 Zustand 3,5 Monate nach dem Eingriff mit unveränderter Anatomie des Vestibulums

Wunde dar, welche durch eine ausreichende Blutversorgung sichergestellt werden kann. Die hier obsoleete Mobilisierung eines Mukoperiostlappens sorgt für eine ununterbrochene Blutversorgung im Bereich der Extraktionsalveole, da das Periost weder abgelöst, noch durchtrennt werden muss. Dies stellt einen der grössten Vorteile dieser Methode dar.

Aufgrund der fehlenden vestibulären Mobilisierung eines Mukoperiostlappens zeigten sich die anatomischen Verhältnisse des Vestibulums bei unseren Patientenfällen unverändert, was

für eine mögliche prothetische Versorgung im Verlauf einen weiteren Vorteil mit sich bringt. Die keratinisierte Gingiva sorgt zudem für eine stabile Basis einer Prothese, was das Risiko von Druckstellen und lokalen Reizen weiter minimiert.

Bisher wurden mehrere Fälle bei uns dokumentiert, wobei keine Wundheilungsstörungen beobachtet werden konnten. In allen Fällen handelte es sich allerdings um niedrige Risikoprofile mit Osteoporose als Grunderkrankung. Kein Patient erhielt eine antiresorptive Therapie aufgrund einer Tumorerkrankung.

Mucograft® Seal ist eine resorbierbare Kollagenmatrix, die aus porcinem Kollagen Typ I und III aufgebaut ist und zwei unterschiedliche Strukturen aufweist. Die dünne, glatte Oberfläche ist wenig porös und ermöglicht durch eine hinreichende Rissfestigkeit das Vernähen der Matrix an das umliegende Gewebe. Die porösere, dickere Struktur besteht aus einem spongiösen Kollagengerüst, welches das Blutkoagulum stabilisiert sowie die Zellintegration und Angiogenese fördert (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Schweiz; WILLERSHAUSEN ET AL. 2014). Das Produkt wird während der Herstellung mittels γ -Strahlung sterilisiert, um immunologische Reaktionen zu verhindern (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Schweiz). Eine Studie von THOMA ET AL. (2014) konnte zeigen, dass eine schnellere Wundheilung im Vergleich zur Spontanheilung beobachtet werden kann. Dies vor allem während den ersten sieben Tagen. Die Reepithelialisierung war nach 15 Tagen abgeschlossen (THOMA ET AL. 2012).

In einer Studie von FICKL ET AL. (2018) wurde das ästhetische Outcome von alveolarkammerhaltender Therapie nach Zahnextraktionen untersucht. Dabei verglich man freie Weichgewebetransplantate vom Gaumen mit dem Mucograft® Seal. In allen Fällen konnte eine suffiziente Wundheilung mit einer geringeren Narbenbildung und besserem ästhetischen Ergebnis bei der Verwendung des Mucograft® Seal beobachtet werden. Des Weiteren war die Behandlungszeit kürzer und die Kosten waren tiefer. Jedoch konnten bezüglich der Patientenzufriedenheit keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, obwohl keine zweite Eingriffsstelle nötig war.

Als mögliche Alternative kann ein autologes, freies palatinales Schleimhauttransplantat im Sinne eines Punches in Betracht gezogen werden. Dies entspricht dem Goldstandard bei Weichgewebsaugmentationen, der vor allem in der Implantologie Anwendung findet (THOMA ET AL. 2014; JUNG ET AL. 2004). Nachteilig an dieser Methode ist das Schaffen eines zweiten Wundareals, was man bei diesem Patientengut möglichst vermeiden möchte. Bei kompromittierter Wundheilung besteht dadurch das Risiko von potenziell freiliegendem Knochen bei der Entnahmestelle. Die Verwendung von Mucograft® Seal ist somit weniger invasiv, da keine zweite Wundfläche geschaffen werden muss.

Die Kosten für die Deckung der Extraktionsalveole mittels einer Kollagenmatrix sind mit derjenigen des Goldstandards vergleichbar, wenn nicht sogar etwas günstiger.

Die Beurteilung der Behandlungsdauer ist schwierig, da diese stark von der Erfahrung des Operateurs abhängt.

Eine der Limitationen dieser Methode stellt die Grösse der Kollagenmatrix dar. Ungeeignet scheint die Deckung der Alveolen von Molaren, da das Mucograft® Seal mit 8 mm Durchmesser den Defekt nicht vollständig zu decken vermag. Die Applikation von Mucograft® Seal erfordert ein sicheres Handling, was zu Beginn eine längere Behandlungszeit erfordern kann. Es muss zwingend auf eine spannungsfreie Befestigung des Patches geachtet werden, ansonsten besteht das Risiko einer Ablösung der Kollagenmatrix. Aufgrund des filigranen Materials ist ein schonender Umgang mit der Wundregion von grundlegender Bedeutung. Eine gute Compliance der Patienten ist demnach unabdingbar.

Allgemein findet sich eine nur unzureichende Anzahl von evidenzbasierten Untersuchungen bezüglich der Prophylaxe von Osteonekrosen nach Zahnextraktionen. Die meisten Studien basieren auf persönlicher Erfahrung oder Case Series. Dennoch kann ein weitgehender Konsens in der Literatur gefunden werden.

Die Zahnentfernung sollte atraumatisch erfolgen und wenn immer möglich, sollte ein primärer Wundverschluss angestrebt werden. Des Weiteren sollte stets eine perioperative Antibiose erfolgen (HASEGAWA ET AL. 2019; BERMUDEZ-BEJARANO ET AL. 2017; BETH-TASDOGAN ET AL. 2017). Die Dauer und der Zeitpunkt der präoperativen Gabe sind jedoch von Studie zu Studie unterschiedlich (MOZZATI ET AL. 2012; HEUFELDER 2014; POXLEITNER ET AL. 2017). Randomisiert kontrollierte Studien sind stets notwendig, um eine evidenzbasierte Aussage bezüglich des Nutzens der Antibiotikagabe machen zu können.

Ein klarer Konsens besteht bezüglich der Glättung von scharfen Knochenkanten und des plastischen Wundverschlusses (HEUFELDER ET AL. 2014; MOZZATI ET AL. 2012; FERLITO ET AL. 2011).

Neuere Therapiekonzepte, wie der Einsatz von «plasma-rich growth factors» (PRGF) und Low-Level-Lasertherapien werden immer häufiger in der Literatur beschrieben (BETH-TASDOGAN ET AL. 2017). FERLITO ET AL. (2011) empfiehlt eine Alveolektomie nach der Zahnextraktion, da laut MARX ET AL. (2007) und SAWATARI ET AL. (2007) die Kiefernekrosen im Alveolarkamm ihren Anfang nehmen.

Grundsätzlich soll stets vor Beginn einer antiresorptiven Therapie ein sorgfältiger zahnärztlicher Untersuchung stattfinden, mit regelmässigen Nachkontrollen während der antiresorptiven Therapie (BETH-TASDOGAN ET AL. 2017).

Fazit

Die hier vorgestellte Methode scheint eine gute Alternative zu sein, mit vielen Vorteilen gegenüber dem Rehrmannlappen. Weiterführende Studien im Sinne von prospektiven, randomisierten Datenerhebungen sowie Untersuchungen mit Patienten mit einem höheren Risikoprofil sind jedoch dringend notwendig, um das Potenzial und die Effektivität dieser Methode eruieren zu können.

Abstract

KUSTER I, VALDEC S, RÜCKER M, BICHSEL D: **Use of a xenogeneic collagen matrix on extraction sockets: a new approach in ARONJ prevention** (in German). SWISS DENTAL JOURNAL SSO 130: 139–145 (2020)

Antiresorptive drugs are increasingly used for the treatment of osteoporosis, various bone pathologies and malignant tumors. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) is a relevant complication, especially in nonhealing extraction sockets. Prescription of antibiotics in combination with a safely guaranteed closure of the extraction socket is considerably reducing the risk of ARONJ development. Full mucosal coverage usually requires the formation of a full thickness flap, which involves periosteal disclosure of the remodeled bone.

In this new approach, primary wound closure is performed by covering the extraction socket with a xenogeneic collagen matrix. Ultimately, elevation of a periosteal flap and additional exposure of the surrounding alveolar bone is avoidable. The technique is exemplified on a patient case with a perennial antiresorptive medication history.

Literatur

- BARON R, FERRARI S, GRAHAM R: Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 48: p677–692 (2011)
- BERMUDEZ-BEJARANO E B, SERRERA-FIGALLO M A, GUTIÉRREZ-CORRALES A, ROMERO-RUIZ M M, CASTILLO-DE-OYAGÜE R, GUTIÉRREZ-PÉREZ J L, TORRES-LAGARES D: Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent* 9: e141–e149 (2017)
- BERTH-TASDOGAN N H, MAYER B, HUSSEIN H, ZOLK O: Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw (review). *Cochrane Database Syst Rev* 6; 10: CD012432 (2017)
- FERLITO S, PUZZO S, LIARDO G: Preventive Protocol for Tooth Extractions in Patients Treated With Zoledronate: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg* 69: 41–44 (2011)
- FICKL S, KAUFFMANN F, STAPPERT C F, KAUFFMANN A, SCHLAGENHAUF U: Scar tissue formation following ridge-preservation techniques – retrospective controlled clinical study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 38: e1–e7 (2018)
- GUO S, DIPIETRO L A: Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 89: 219–229 (2010)
- HANLEY D A, ADACHI J D, BELL A, BROWN V: Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 66: 1139–1146 (2012)
- HASEGAWA T, HAYASHIDA S, KONDO E, TAKEDA Y, MIYAMOTO H, KAWAOKA Y, UEDA N, IWATA E, NAKAHARA H, KOBAYASHI M, SOUTOME S, YAMADA S I, TOJO I, KOJIMA Y, UMEDA M, FJITA S, KURITA H, SHIBUYA Y, KIRITA T, KOMORI T, JAPANESE STUDY GROUP OF CO-OPERATIVE DENTISTRY WITH MEDICINE (JCDM): Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int* 30: 231–239 (2019)
- HEUFELDER M J, HENDRICKS J, REMMERBACH T, FRIEDRICH B, HEMPRICH A, WILDE F: Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117: e429–435 (2014)
- JUNG R E, SIEGENTHALER D W, HÄMMERLE C H: Post-extraction tissue management: a soft tissue punch technique. *Int J Periodontics Restorative Dent* 24: 545–553 (2004)
- KHAN A A, MORRISON A, KENDLER D L, RIZZOLI R, HANLEY D A, FELSENBURG D, MCCAULEY L K, O'RYAN F, REID I R, RUGGIERO S L, TAGUCHI A, TETRADIS S, WATTS N B, BRANDI M L, PETERS E, GUISE T, EASTELL R, CHEUNG A M, MORIN S N, MASRI B, COOPER C, MORGAN S L, OBERMAYER-PIETSCH B, LANGDAHL B L, AL DABAGH R, DAVISON K S, SANDOR G K, JOSSE R G, BHANDARI M, EL RABBANY M, PIERROZ D D, SULIMANI R, SAUNDERS D P, BROWN J P, COMPSTON J: Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 20: 8–24 (2017)
- LIN J H: Bisphosphonates: A Review of Their Pharmacokinetic Properties. *Bone* 18(2): 75–85 (1996)
- MARX R E, CILLO JE JR, ULLOA J J: Oral bisphosphonates induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 2397 (2007)
- MOZZATI M, ARATA V, GALLESIO G: Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* 48: 817–821 (2012)
- POXLEITNER P, ENGELHARDT M, SCHMELZEISEN R, VOSS P: The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the jaw. *Dtsch Arztebl Int* 114: 63–69 (2017)
- PREIDL R H M, WEHRHAN F, WEBER M, NEUKAM F W, KESTING M, SCHMITT C M: Collagen Matrix Vascularization in a Peri-Implant Vestibuloplasty Situation Proceeds Within the First Postoperative Week. *J Oral Maxillofac Surg* 77: 1797–1806 (2019)
- RUGGIERO S L, DODSON T B, FANTASIA J, GOODDAY R, AGHALOO T, MEHROTRA B, O'RYAN F: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 72: 1938–1956 (2014)
- SAWATARI Y, MARX R E: Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 19: 487 (2007)
- THOMA D S, SANCHEZ-PUCHADES M, ETTLIN D A, HAEMMERLE C H, JUNG R E: Impact of a collagen matrix on early healing, aesthetics and patient morbidity in oral mucosal wounds – a randomized study in humans. *J Clin Periodontol* 39: 157–165 (2012)
- THOMA D S, BURANAWAT B, HAEMMERLE C H, HELD U, JUNG R E: Efficacy of soft tissue augmentation around dental implants and in partially edentulous areas: A systematic review. *J Clin Periodontol* 41(suppl 15): s77 (2014)
- WILLERSHAUSEN I, BARBECK M, BOEHM N, SADER R, WILLERSHAUSEN B, KIRKPATRICK C J, GHANAATI S: Non-cross-linked collagen type I/III materials enhance cell proliferation: in vitro and in vivo evidence. *J Appl Oral Sci* 22: 29–37 (2014)
- YONEDA T, HAGINO H, SUGIMOTO T, OHTA H, TAKAHASHI S, SOEN S, TAGUCHI A, NAGATA T, URADE M, SHIBAHARA T, TOXOSAWA S: Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 35: 6–19 (2017)
- ZHANG X, HAMADEH I S, SONG S, KATZ J, MOREB J S, LANGAEE T Y, LESKO L J, GONG Y: Osteonecrosis of the jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res* 31: 336–340 (2016)